

## 明 細 書

## 水虫治療用外用剤

## 技術分野

- [0001] 本発明は、抗白癬菌薬とーメントール、メントール類縁化合物、および殺菌性化合物から選択される少なくとも1種以上の化合物を必須成分とする水虫治療用外用剤に関する。

## 背景技術

- [0002] 水虫治療用外用剤に用いられる抗真菌薬として、イミダゾール系、トリアゾール系、チオカルバミン系、ベンジルアミン系、アリルアミン系、モルホリン系等種々の抗真菌薬が開発、上市されている。

しかし、いずれの抗真菌薬も、その抗真菌スペクトルの広狭、抗真菌活性を異にするものであり、白癬菌および他の真菌類、例えばカンジダ菌等の真菌類全般にわたって強い抗菌活性を示す抗真菌薬はなく、抗真菌薬の2種以上組みあわせにより抗真菌活性等を強化した外用剤等が報告されている(例えば、特許文献1〜3参照)。

また、アリルアミン系抗真菌薬とメントールを配合した抗真菌活性増強型組成物も報告されているが、これはいわゆる白癬菌に対する活性を高めるものであり、カンジダ菌等のその他の真菌類に対する抗真菌活性を増強するものではない(例えば特許文献4参照)。

さらに、抗真菌剤に末梢血管拡張剤を加えたもの(例えば、特許文献5参照)や、抗真菌剤とサリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、クロタミトン、ハッカ油、ーメントール等の抗真菌剤の角質貯留性を向上させる物質を添加したもの(例えば、特許文献6参照)などもあるが、白癬菌およびカンジダ菌等の他の真菌類にも優れた抗真菌性を示すものではない。

- [0003] また、上記に示す文献で開示されるいずれの外用剤も、黄色ブドウ球菌などの皮膚常在菌の増殖の抑制を示すものではなく、水虫の不快感(痒み、悪臭等)を助長する原因となるカンジダ菌や黄色ブドウ球菌などの皮膚常在菌が異常増殖した場合には効果は認められなかったため、上記のような外用剤塗布後の患者のコンプライアンス

を十分に高めているとは言えなかった。

さらにまた、上記記載の角質貯留性を向上する物質を用いた場合、抗真菌薬の角質貯留性が向上することにより、抗真菌薬が本来有する重篤ではない程度の発赤など軽度な症状の発生頻度が高まることがあり、さらなる患者のコンプライアンスの向上が望まれていた。

[0004] 特許文献1:特開平3-38522号明細書

特許文献2:特開平9-176014号明細書

特許文献3:特開2004-35411号明細書

特許文献4:特開2004-149508号明細書

特許文献5:特開平7-233088号明細書

特許文献6:特開平8-20527号明細書

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] 塩酸ブテナフィン等の抗白癬菌薬は、単独でも非常に優れた抗真菌作用を有するものであるが、本発明は、患者のコンプライアンスの向上、発赤などの症状のさらなる低減などの点から、より優れた効果を有する水虫治療用外用剤を提供する。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明の発明者らは、水虫治療用外用剤の患者のコンプライアンスの向上のため鋭意研究を行った結果、抗白癬菌薬ならびにl-メントール、メントール類縁化合物、および殺菌性化合物から選択される少なくとも1種以上の化合物を必須成分として含有する外用剤により、白癬菌だけでなくカンジダ菌等の他の真菌類、黄色ブドウ球菌などの皮膚常在菌をも効果的に減滅させることを見出した。

[0007] すなわち本発明は、抗白癬菌薬と、l-メントール、メントール類縁化合物、および殺菌性化合物から選択される少なくとも1種以上の化合物を配合してなる水虫治療用外用剤に関する。

また本発明は、抗白癬菌薬を0.1-10質量%、l-メントール、メントール類縁化合物、および殺菌性化合物から選択される少なくとも1種以上の化合物を0.5質量%-5質量%配合してなる、水虫治療用外用剤に関する。

さらに本発明は、メントール類縁体が、3-1-メントキシプロパン-1, 2-ジオールである、前記水虫治療用外用剤に関する。

[0008] 本発明は、殺菌性化合物がイソプロピルメチルフェノールである、前記水虫治療用外用剤に関する。

また本発明は、抗白癬菌薬が、ベンジルアミン系、アリルアミン系、チオカルバミン酸系、イミダゾール系抗真菌剤から選択されることを特徴とする、前記水虫治療用外用剤に関する。

さらに本発明は、抗白癬菌薬が、塩酸ブテナフィン、塩酸テルビナフィン、トルナフタート、ビホナゾール、ケトコナゾール、塩酸ネチコナゾール、ラノコナゾールから選択される1種である、前記水虫治療用外用剤に関する。

さらに又、本発明は、抗白癬菌薬およびメントールを配合してなる、前記水虫治療用外用剤に関する。

[0009] 本発明は、塩酸ブテナフィン、メントール、およびイソプロピルメチルフェノールを配合してなる水虫治療用外用剤に関する。

また本発明は、局所麻酔剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤のうち少なくとも1種以上をさらに含有する、前記水虫治療用外用剤に関する。

さらに本発明は、局所麻酔剤が塩酸ジブカインまたはリドカインもしくはその塩類である、前記水虫治療用外用剤に関する。

さらに又、本発明は、抗ヒスタミン剤がマレイン酸クロルフェニラミンまたはジフェンヒドラミンもしくはその類である、前記水虫治療用外用剤に関する。

さらに本発明は、抗炎症剤がグリチルレチン酸もしくはその塩類、またはアラントインである、前記水虫治療用外用剤に関する。

さらに本発明は、塩酸ブテナフィン、メントール、塩酸ジブカイン、マレイン酸クロルフェニラミンおよびグリチルレチン酸を配合してなる、前記水虫治療用外用剤に関する。

[0010] 従って、本発明の水虫治療用外用剤は、白癬菌以外の真菌に対する抗菌作用が必ずしも十分でない抗白癬菌薬において、水虫による足の悪臭、水虫の悪化等の原因となる黄色ブドウ球菌、カンジダ菌などの皮膚常在菌の増殖を抗真菌薬を併用す

ることなく抑制し、単に白癬菌を減滅させる場合よりも水虫の治療効果を高めると共に患者のコンプライアンスを向上させる効果を有する。

また、トメントール、メントール類縁化合物、および殺菌性化合物から選択される化合物を1種以上、好ましくは2種以上組みあわせて配合することにより、より少ない配合量で抗白癬菌薬と相乗的に黄色ブドウ球菌およびカンジタ菌の増殖を抑制できることを見いだした。

さらに該水虫治療用外用剤が、局所麻酔剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤のうち少なくとも1種以上含有していれば、抗白癬菌薬の軽度ではあるが稀に生じる発赤などを抑制し、さらに良好なコンプライアンスの向上を得ることもできる。この効果は、局所麻酔剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤のうち少なくとも1種を配合することによっても得られるが、2種以上を併用することにより更に良好な効果を得ることが可能である。

発明を実施するための最良の形態

[0011] 前記のとおり、水虫治療用外用剤は、抗白癬菌薬を特定の濃度、すなわち、0.1〜10.0質量%、好ましくは、1〜5質量%、ならびにトメントール、メントール類縁化合物、および殺菌性化合物から選択される化合物の少なくとも1種以上を合計して0.5質量%〜5質量%、好ましくは1質量%〜3質量%の範囲で配合する。

抗白癬菌薬の配合量を0.1質量%以上とすることで、抗白癬菌剤としての効果が得られ易く、10質量%以上配合しても、抗白癬菌剤としての効果はさほど向上しない。

本発明で使用する抗白癬菌薬は、ベンジルアミン系、アリルアミン系、チオカルバミン系、イミダゾール系、トリアゾール系抗真菌剤であり、具体的には、塩酸ブテナフィン、塩酸テルビナフィン、トルナタート、ミコナゾール、ビホナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、硝酸エコナゾール、塩酸ネチコナゾール、ラノコナゾール、イソコナゾール、オキシコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、フルコナゾール、イトコナゾールが挙げられるが、塩酸ブテナフィン、塩酸テルビナフィン、トルナタート、ビホナゾール、ケトコナゾール、塩酸ネチコナゾール、ラノコナゾールが好ましく、特に好ましいのは塩酸ブテナフィンである。

塩酸ブテナフィンは、白癬菌に対する活性は高いものの、カンジダ菌や黄色ブドウ

球菌に対する活性があまり期待できず、l-メントール、メントール類縁化合物、および殺菌性化合物から選択される少なくとも1種以上の化合物と組みあわせて使用することにより、白癬菌のみならずカンジダ菌や黄色ブドウ球菌に対する活性も相乗的に高めることができるので好ましい。

- [0012] 本発明で抗白癬菌薬と共に使用される化合物は、l-メントールの他、dl-メントール、3-l-メントキシプロパン-1, 2-ジオール、イソプレゴール、ネオイソプレゴール、イソイソプレゴール、ネオイソイソプレゴール、ネオメントール、イソメントール、ネオイソメントール、シトロネロール、リナロールなどのメントール類縁化合物、イソプロピルメチルフェノール、塩化デカリニウム、酢酸デカリニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩酸クロルヘキシン、グルコン酸クロルヘキシン、ヒノキチオール、レゾルシンなどの殺菌性化合物が挙げられるが、3-l-メントキシプロパン-1, 2-ジオール、イソプロピルメチルフェノールなどが好適に用いられる。

さらにl-メントールおよびイソプロピルメチルフェノールを組み合わせた使用が特に好適である。

また、l-メントール、メントール類縁化合物、および殺菌性化合物から選択される少なくとも1種以上の化合物を合計して0.5質量%以上配合することにより、カンジダ菌、および黄色ブドウ球菌の増殖を好適に抑制することが可能であり、5質量%以下とすることで、液剤とした場合の乾き難さの問題を生じることがないので好ましい。

- [0013] 本発明で使用する抗ヒスタミン剤の種類は、クロルフェニラミンまたはその塩類、ジフェンヒドラミンまたはその塩類、プロメタジン、メキタジンなどが挙げられるが、クロルフェニラミン、ジフェンドラミンまたはその塩類が好ましい。

抗ヒスタミン剤の濃度は、0.05〜5.0質量%が好ましく、さらに好ましくは0.05〜2.0質量%である。抗ヒスタミン剤の配合量を0.5質量%以上とすることで、抗ヒスタミン剤としての効果が得られ易く、5.0質量%以上配合しても、抗ヒスタミン剤の効果は向上しない。

- [0014] 本発明で使用する局所麻酔剤の種類としては、リドカインまたはその塩、ジブカインまたはその塩、テトラカインまたはその塩、プロカインまたはその塩、アミノ安息香酸エチルなどが挙げられるが、塩酸ジブカインまたはリドカインもしくはその塩類が好まし

い。

局所麻酔剤の濃度は、0.01～5.0質量%が好ましく、さらに好ましくは0.05～2.0質量%である。局所麻酔剤の配合量を0.01質量%以上とすることで、局所麻酔剤としての効果が得られ易く、5.0質量%以上配合しても局所麻酔剤としての効果が向上しない。

[0015] 本発明で使用する抗炎症剤の種類としては、グリチルレチン酸またはその塩類、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、インドメタシン、ジクロフェナク、フェルビナク、ピロキシカム、ケトプロフェン、イブプロフェンピコノール、ブフェキサマク、アラントインの非ステロイド系のものアムシノニド、吉草酸プレドニゾロン、吉草酸ジフルコルトロン、吉草酸デキサメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、酢酸デキサメサゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ハルシノニド、ジプロピオン酸ベタメタゾン、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、プレドニゾロン、プロピオン酸デブロン、プロピオン酸クロベタゾール、ベタメタゾン等のステロイド系のものが挙げられるが、好ましくはグリチルレチン酸もしくはその塩類、またはアラントインである。

[0016] 抗炎症剤の濃度は、0.05～10.0質量%が好ましく、さらに好ましくは0.05～2.0質量%である。抗炎症剤の配合量を0.05質量%以上とすることで、抗炎症剤としての効果が得られ易く、5.0質量%以上配合しても抗炎症剤としての効果が向上しない。

塩酸ブテナフィンおよびメントールからなる水虫治療用外用剤に、塩酸ジブカイン、マレイン酸クロルフェニラミンおよびグリチルレチン酸を配合した処方コンプライアンスを相乗的に向上できるので特に好ましい。

なお、本発明で言う外用剤とは、液剤、クリーム剤、ローション、エアゾール剤、貼付剤等を含む。

本願発明の外用剤は、その形態に応じて慣用の基剤を含むことができ、液剤またはローション剤の場合は、低級アルコール、多価アルコール、水等を含むことができる。

クリーム剤の場合は、油性基剤、高級アルコール、脂肪酸エステル、多価アルコールおよびその誘導体、界面活性剤、ゲル化剤、水等を含むことができる。

エアゾール剤としては、本発明の薬剤を溶解する低級アルコール、多価アルコール等を含むことができる。

- [0017] 上記の処方において使用される低級アルコールとしては、メタノール、エタノール、変性エタノール、イソプロパノールなどがあげられる。

油性基剤としては、流動パラフィン、ワセリン、パラフィンワックス等が挙げられ、高級アルコールは、炭素数10〜20個のアルコールであり、好ましくは、セチルアルコール、ステアシルアルコール、セトステアシルアルコール、オレイルアルコールが好ましい。

多価アルコールおよびその誘導体としては、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールおよびこれらのエステルまたはエーテルなどがある。

脂肪酸エステルは、高級脂肪酸のエステルであり、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸などの高級脂肪酸と低級アルコール(炭素数1〜6)とのエステルがあげられる。

- [0018] 界面活性剤は、ポリオキシエチレンアルキルリン酸エステル、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン性界面活性剤、セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンステアリン酸ソルビタンなどのソルビタン脂肪酸エステル、またはポリオキシエチレノニルエーテル、モノオキシエチレンセチルエーテル、モノオキシエチレンラウリルエーテル、などのポリオキシエチレンエーテルなどのノニオン系界面活性剤、その他塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウムなどのカチオン性界面活性剤または両性界面活性剤であってもよい。

ゲル化剤は、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースなどがある。

- [0019] 本発明の水虫治療用外用剤は、経皮吸収促進剤を含んでいてもよく、該経皮吸収促進剤は、抗白癬菌薬の経皮吸収促進作用が認められる1種または2種以上の化合物であればいずれのものでもよい。

たとえば、炭素数6〜20の脂肪酸、脂肪族アルコール、脂肪酸エステルまたはエー

テル、芳香族系有機酸、芳香族系アルコール、芳香族系有機酸エステルまたはエーテル、さらには乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペン系化合物、セスキテルペン系化合物、エイゾン(Azone)またはその誘導体、グリセリン脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類、ポリソルベート系、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系、ショ糖脂肪酸エステル類が挙げられる。脂肪酸エステルおよび脂肪属アルコールが好ましく、特に、ミリスチン酸イソプロピル、パルチミン酸イソプロピル、モノオレイン酸ソルビタンおよびオレイルアルコールが好ましい。

さらに本発明の水虫治療用外用剤は、皮膚外用剤に通常配合される酸化防止剤、防腐剤、保存剤、保湿剤、キレート剤やその他の添加剤を含むことができる。

[0020] 以下、実施例を示し本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲で種々の変更が可能である。なお、実施例中、「%」とあるものは特に断らない限り「質量%」を意味するものである。

[0021] 実施例1ー6:エアゾール剤  
(エアゾール剤の製造方法)

固形成分をエタノールに溶解し、これに他の成分を添加し原液を製造する。エアゾール缶に原液と噴射剤を充填し、実施例1ー6のエアゾール製剤を得た。

[0022] [表1]

## (エアゾール剤の実施例)

組成 \ 実施例	1	2	3
塩酸ブテナフィン	1	0.5	1
塩酸ジフェンヒドラミン	0	0.2	0.2
マレイン酸クロルフェニラミン	0	0.5	0.5
グリチルレチン酸	0	0	0.2
l-メントール	2	1	3
エタノール	45	50	55
ミリスチン酸イソプロピル	4	4	8
1, 3-ブチレングリコール	16	20	12
精製水	32	21.8	20.1
原液合計	100	100	100
上記原液量	50	30	35
ジメチルエーテル	30	50	25
LPガス	20	20	40
エアゾール合計	100	100	100

[0023] [表2]

組成 \ 実施例	4	5	6
塩酸ブテナフィン	5	0.5	1
リドカイン	0	1.5	0.5
塩酸ジフェンヒドラミン	0	0.5	0.5
グリチルレチン酸ジカリウム	0	0	0.2
アラントイン	0.2	1.5	0
l-メントール	2	1	3
エタノール	25	60	50
ミリスチン酸イソプロピル	4	4	8
ポリエチレングリコール200	27	8	13
精製水	36.8	23	23.8
原液合計	100	100	100
上記原液量	50	30	35
ジメチルエーテル	30	50	25
LPガス	20	20	40
エアゾール合計	100	100	100

[0024] (クリーム剤の製法)

クリーム剤の製法は、水相及び油相を各々80℃に加熱し、十分攪拌しながら混合・乳化する。その後、攪拌しながら室温まで冷却し実施例7〜9のクリーム剤を得た。

[0025] [表3]

## (クリーム剤の実施例)

組成		実施例	7	8	9
油相	塩酸ブテナフィン		2	1	1
	リドカイン			0.1	
	ジフェンヒドラミン			5	
	グリチルレチン酸		5		0.5
	1-メントール		1	3	2
	流動パラフィン		10	10	8
	ミリスチン酸イソプロピル		10	5	2
	セタノール		2		3
	ステアリルアルコール		2	9	3
	ポリオキシエチレンセチルエーテル		2		4
	ポリオキシエチレンステアリン酸ソルビタン			5	
	カルボキシビニルポリマー			1.5	
水相	塩酸リドカイン			0.5	
	塩酸ジブカイン				0.5
	塩酸クロルフェニラミン			0.05	
	マレイン酸クロルフェニラミン				0.5
	ジエタノールアミン				
		0.2	0.2	0.2	
	メチルパラベン	0.2	0.2	0.2	
	精製水		適量	適量	適量
合計			100		100

## [0026] (液剤の製法)

液剤の製法は、エタノールに有効成分を溶解し、これに他の成分を添加し実施例10～17及び比較例1～3の液剤を得た。

## [0027] [表4]

## 液剤の実施例

組 成	実施例 10	実施例 11	実施例 12	実施例 13	実施例 14	実施例 15	実施例 16	実施例 17	比較例 1	比較例 2	比較例 3
塩酸ブテナフィン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
塩酸ジブカイン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
マレイン酸クロ ルフェニラミン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
グリチルレチン 酸	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
イソプロピルメチ ルフエノール	0	0	0	0	0	0	0	0.5	0	0	0
トメントール	1	2	3	0	0	0	0	2	0	0	0
MP20H	0	0	0	0.5	1.0	2.0	4.0	0	0	0.1	0.2
炭酸プロピレン	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
エタノール	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
ヒアロン酸ナ トリウム	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
合 計	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

MP20H : 3-1-メントキシプロパン-1,2-ジオール

## [0028] 試験例1:官能試験

実施例10～12および比較例1を20人の皮膚真菌症の患者に塗布し、清涼感および効き目感(特にかゆみの緩和)を得た人数を示す。

## [0029] [表5]

官能試験

	実施例 10	実施例 11	実施例 12	比較例 1
清涼感	12 人/20 人	14 人/20 人	17 人/20 人	8 人/20 人
効き目感(痒みの緩和)	5 人/20 人	7 人/20 人	10 人/20 人	2 人/20 人

## [0030] 試験例2:ハローテストによる抗菌作用の評価

## 試験方法

1. 高压蒸気滅菌後に適温まで冷却したSCD寒天培地に被験菌(黄色ブドウ球菌、カンジダ菌)を接種し、約 $10^6$ 個/mlに調整した。
2. 予め作成したSCD寒天培地に1. で培養した被験菌を薄く重層し、室温で冷却・固化した。
3. 滅菌済みの抗生物質検定用ペーパーディスク(直径8mm)に以下のサンプルを50  $\mu$ l投与し、2. の培地表面に静置した。
4. 3. を35℃で24～48時間培養し、ペーパーディスク周辺に発生する被験菌の阻止円の有無を観察した。

## [0031] 試験サンプル

抗白癬菌薬として塩酸ブテナフィン、佐薬として1-メントールのみを配合した液を試作し(下記処方)、黄色ブドウ球菌およびカンジダ菌に対する抗菌作用を評価した。結果を表6に示す。

1-メントールの配合量は0～4%の間で7段階に設定。

## [0032] 水虫治療用液剤試験処方

塩酸ブテナフィン : 1%  
 1-メントール : 0～4%  
 マクロゴール400 : 20%  
 エタノール : 30%

精製水 : 残量

[0033] [表6]

結果

	阻止円観察結果（カッコ内は阻止円の直径）	
	被験菌：黄色ブドウ球菌	被験菌：カンジダ菌
塩酸ブテナフィン：1% Lメントール：0%	阻止円なし	阻止円なし
塩酸ブテナフィン：1% Lメントール：0.1%	阻止円なし	阻止円なし
塩酸ブテナフィン：1% Lメントール：0.2%	阻止円なし	阻止円なし
塩酸ブテナフィン：1% Lメントール：0.5%	阻止円なし	阻止円あり（10mm）
塩酸ブテナフィン：1% Lメントール：1%	阻止円あり（9mm）	阻止円あり（10mm）
塩酸ブテナフィン：1% Lメントール：2%	阻止円あり（10mm）	阻止円あり（12mm）
塩酸ブテナフィン：1% Lメントール：4%	阻止円あり（10mm）	阻止円あり（14mm）

[0034] カンジダ菌に対しては0.5%以上、黄色ブドウ球菌に対しては1%以上の配合で抗菌作用を確認した。

[0035] 表4に記載の実施例13～17および比較例1～3の処方により、ハローテストによる抗菌作用の評価を行った。試験方法は、試験例2と同様であり、以下に結果を示す。

[表7]

## 結果

	阻止円観察結果（カッコ内は阻止円の直径）	
	被験菌：黄色ブドウ球菌	被験菌：カンジダ菌
比較例 1	阻止円なし	阻止円なし
比較例 2	阻止円なし	阻止円なし
比較例 3	阻止円なし	阻止円なし
実施例 13	阻止円あり（11mm）	阻止円あり（11mm）
実施例 14	阻止円あり（13mm）	阻止円あり（13mm）
実施例 15	阻止円あり（14mm）	阻止円あり（15mm）
実施例 16	阻止円あり（18mm）	阻止円あり（16mm）
実施例 17	阻止円あり（14.5mm）	阻止円あり（16mm）

黄色ブドウ球菌、カンジダ菌に対して3-1-メントキシプロパン-1,2-ジオール 0.5 %以上の濃度で抗菌作用を確認した。また、イソプロピルメチルフェノールおよび1-メントールを組合わせて配合した処方においても、黄色ブドウ球菌、カンジダ菌の抑制を効果的に行い得ることを確認した。

## 産業上の利用可能性

- [0036] 抗白癬菌薬ならびに黄色ブドウ球菌およびカンジダ菌の増殖を抑制する化合物を必須成分として含有する水虫治療用外用剤を用いることにより、白癬菌だけでなくカンジダ菌等の他の真菌類、黄色ブドウ球菌などの皮膚常在菌をも効果的に減滅させることが可能になり、真菌感染症の治療等、広範囲な用途に適用することができる。

## 請求の範囲

- [1] 抗白癬菌薬と、l-メントール、メントール類縁化合物、および殺菌性化合物から選択される少なくとも1種以上の化合物を配合してなる水虫治療用外用剤。
- [2] 抗白癬菌薬を0.1～10質量%、l-メントール、メントール類縁化合物、および殺菌性化合物から選択される少なくとも1種以上の化合物を0.5質量%～5質量%配合してなる、水虫治療用外用剤。
- [3] メントール類縁体が、3-l-メントキシプロパン-1,2-ジオールである、請求項1または2に記載の水虫治療用外用剤。
- [4] 殺菌性化合物がイソプロピルメチルフェノールである、請求項1～3のいずれかに記載の水虫治療用外用剤。
- [5] 抗白癬菌薬が、ベンジルアミン系、アリルアミン系、チオカルバミン酸系、イミダゾール系抗真菌剤から選択されることを特徴とする、請求項1～4のいずれかに記載の水虫治療用外用剤。
- [6] 抗白癬菌薬が、塩酸ブテナフィン、塩酸テルбинаフィン、トルナフタート、ビホナゾール、ケトコナゾール、塩酸ネチコナゾール、ラノコナゾールから選択される1種である請求項1～5のいずれかに記載の水虫治療用外用剤。
- [7] 抗白癬菌薬およびl-メントールを配合してなる、請求項1～6のいずれかに記載の水虫治療用外用剤。
- [8] 塩酸ブテナフィン、l-メントール、およびイソプロピルメチルフェノールを配合してなる水虫治療用外用剤。
- [9] 局所麻酔剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤のうち少なくとも1種以上をさらに含有する、請求項1～8のいずれかに記載の水虫治療用外用剤。
- [10] 局所麻酔剤が塩酸ジブカインまたはリドカインもしくはその塩類である、請求項9に記載の水虫治療用外用剤。
- [11] 抗ヒスタミン剤がマレイン酸クロルフェニラミンまたはジフェンヒドラミンもしくはその塩類である、請求項9または10に記載の水虫治療用外用剤。
- [12] 抗炎症剤がグリチルレチン酸もしくはその塩類、またはアラントインである、請求項9～11のいずれかに記載の水虫治療用外用剤。

- [13] 塩酸ブテナフィン、トメントール、塩酸ジブカイン、マレイン酸クロルフェニラミンおよびグリチルレチン酸を配合してなる水虫治療用外用剤。

<b>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</b> Int. Cl <sup>7</sup> A61K31/137, 31/045, 31/047, 31/05, 31/137, 31/167, 31/185, 31/27, 31/4402, 31/47, 31/56, 45/00, A61P17/00, 23/00, 29/00, 31/00, 43/00		
<b>B. 調査を行った分野</b> 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> A61K31/137, 31/045, 31/047, 31/05, 31/137, 31/167, 31/185, 31/27, 31/4402, 31/47, 31/56, 35/78, 45/00, A61P17/00, 23/00, 29/00, 31/00, 43/00 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), JOIS		
<b>C. 関連すると認められる文献</b>		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 2002-284702 A (テイカ製薬株式会社) 2002. 10. 03 全文を参照。 (ファミリーなし)	1, 2, 5-7, 9, 11 9-11, 13
Y	JP 9-176014 A (大鵬薬品工業株式会社) 1997. 07. 08 特に、[0002]-[0004]などを参照。 (ファミリーなし)	1-13
Y	JP 3-38522 A (マルホ株式会社) 1991. 02. 19 特に、第2頁左下欄～右下欄などを参照。	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 06. 08. 2004		国際調査報告の発送日 14. 9. 2004
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 福井 美穂 4 P 3337 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
	(ファミリーなし)	
Y	JP 10-265377 A (ポーラ化成工業株式会社) 1998.10.06 特に、[0002]などを参照。 (ファミリーなし)	1-13
Y	Iscan G, Kirimer N, Kuerkcueoglu M, Baser K H C, Demirci F. Antimicrobial Screening of Mentha piperita Essential Oils, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2002, Vol.50, page 3943-3946. 特に、第 3 9 4 5 頁の表 2 などを参照。	1, 2, 4-13
Y	WO 2001/095718 A1 (MATIAS, Jonathan, R.) 2001.12.20 特に、第 4 頁の第 2 2 行～第 5 頁の第 4 行、第 6 頁の第 1 行～第 8 行、第 1 0 頁の第 2 8 行～第 1 1 頁の第 9 行、第 1 1 頁～第 1 3 頁 の実施例 1、3 などを参照。 & US 2002/0022044 A1 & EP 1289361 A1	1-13
Y	Nobuyuki K, Makoto M, Ryuichiro K, Yoshimasa T. Antifungal Activity of Components of Essential Oils, Agric Biol Chem, 1981, Vol.45, Number 4, page 945-952. 特に、第 9 4 8 頁の表 3、第 9 4 9 頁の表 4、第 9 5 0 頁の表 5 な どを参照。	1, 2, 4-13
Y	Pattnaik S, Subramanyam V R, Bapaji M, Kole C R. Antibacterial and antifungal activity of aromatic constituents of essential oils, Microbes, 1997, Vol.89, page 39-46. 特に、第 4 3 頁の表 4、第 4 4 頁の表 5 などを参照。	1, 2, 4-13
Y	JP 2000-128801 A (株式会社ロッテ) 2000.05.09 特に、[0045]-[0049]などを参照。 (ファミリーなし)	1, 2, 4-13
Y	Ali-Shtayeh M S, Al-Nuri M A, Yaghmour R M R, Faidi Y R. Antimicrobial activity of Micromeria nervosa from the Palestinian area, Journal of Ethnopharmacology, 1997, Vol.58, page 143-147. 特に、第 1 4 6 頁の表 1 などを参照。	1-13
Y	化学大辞典編集委員会編、化学大辞典 5 縮刷版、共立出版株式会 社、1987.02.15、p. 909	1-13
Y	JP 8-151324 A (サンスター株式会社) 1996.06.11 特に、[0007]などを参照。 (ファミリーなし)	1-13
Y	JP 7-223971 A (ポーラ化成工業株式会社) 1995.08.22	9, 12, 14

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	特に、[0002]-[0004], [0012]などを参照。 (ファミリーなし)	

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008992

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/137, 31/045, 31/047, 31/05, 31/137, 31/167, 31/185,  
31/27, 31/4402, 31/47, 31/56, 45/00, A61P17/00, 23/00, 29/00,  
31/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/137, 31/045, 31/047, 31/05, 31/137, 31/167, 31/185,  
31/27, 31/4402, 31/47, 31/56, 35/78, 45/00, A61P17/00, 23/00,  
29/00, 31/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), JOIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2002-284702 A (Teika Seiyaku Kabushiki Kaisha), 03 October, 2002 (03.10.02), All references (Family: none)	1, 2, 5-7, 9, 11 9-11, 13
Y	JP 9-176014 A (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 July, 1997 (08.07.97), Particularly, Par. Nos. [0002] to [0004] (Family: none)	1-13
Y	JP 3-38522 A (Maruho Kabushiki Kaisha), 19 February, 1991 (19.02.91), Particularly, page 2, lower left column to lower right column (Family: none)	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
06 August, 2004 (06.08.04)

Date of mailing of the international search report  
14 September, 2004 (14.09.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008992

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 10-265377 A (Pola Chemical Industries Inc.), 06 October, 1998 (06.10.98), Particularly, Par. No. [0002] (Family: none)	1-13
Y	Iscan G, Kirimer N, Kuerkcueoglu M, Baser K H C, Demirci F. Antimicrobial Screening of Mentha piperita Essential Oils, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2002, Vol.50, pages 3943 to 3946. Particularly, page 3945, table 2	1,2,4-13
Y	WO 2001/095718 A1 (MATIAS, Jonathan, R.), 20 December, 2001 (20.12.01), Particularly, page 4, line 22 to page 5, line 4; page 6, lines 1 to 8; page 10, line 28 to page 11, line 9; pages 11 to 13, examples 1, 3 & US 2002/0022044 A1 & EP 1289361 A1	1-13
Y	Nobuyuki K, Makoto M, Ryuichiro K, Yoshimasa T. Antifungal Activity of Components of Essential Oils, Agric Biol Chem, 1981, Vol.45, No.4, pages 945 to 952. particularly, page 948, table 3; page 949, table 4; page 950, table 5	1,2,4-13
Y	Pattnaik S, Subramanyam V R, Bapaji M, Kole C R. Antibacterial and antifungal activity of aromatic constituents of essential oils, Microbes, 1997, Vol.89, pages 39 to 46. particularly, page 43, table 4; page 44, table 5	1,2,4-13
Y	JP 2000-128801 A (Lotte Co., Ltd.), 09 May, 2000 (09.05.00), Particularly, Par. Nos. [0045] to [0049] (Family: none)	1,2,4-13
Y	Ali-Shtayeh M S, Al-Nuri M A, Yaghmour R M R, Faidi Y R. Antimicrobial activity of Micromeria nervosa from the Palestinian area, Journal of Ethnopharmacology, 1997, Vol.58, pages 143 to 147. particularly, page 146, table 1	1-13
Y	Edited by Kagaku Daijiten Henshu Iinkai, Kagaku Daijiten 5 reduced-size edition, Kyoritsu Shuppan Co., Ltd., 15 February, 1987 (15.02.87), page 909	1-13

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008992

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 8-151324 A (Sunstar Inc.), 11 June, 1996 (11.06.96), Particularly, Par. No. [0007] (Family: none)	1-13
Y	JP 7-223971 A (Pola Chemical Industries Inc.), 22 August, 1995 (22.08.95), Particularly, Par. Nos. [0002] to [0004], [0012] (Family: none)	9,12,14

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**